(Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau)
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. nat. Riesser)

Über einige neue schwefelhaltige Piperazinderivate

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin
und Chirurgie der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Walter Loch

1930
VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

(Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau)
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. nat. Riesser)

Über einige neue schwefelhaltige Piperazinderivate

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin
und Chirurgie der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Walter Loch

1930
VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Hesse
II. Berichterstatter: Prof. Dr. Riesser

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Band 158

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546319_0181

Vor einiger Zeit hat Hesse und Taubmann darauf hingewiesen[1]), daß Derivate des Guanylthioharnstoffes — $NH \cdot C(SH) \cdot NH \cdot C(NH) \cdot NH_2$ — ähnlich wie Pyramidon am Tier antipyretisch und am Menschen schmerzlindernd wirken. Wir konnten wahrscheinlich machen, daß die Thiolgruppe des Guanylthioharnstoffes bestimmend ist für die Senkung der Fiebertemperatur und führten als chemische Kennzeichen dieser Thiolgruppe folgende Reaktionen an: Die Stoffe setzen sich in der Kälte mit Silbernitrat sofort unter Bildung von Silbersulfid um, geben aber auffallenderweise keine Farbreaktionen mit Nitroprussidnatrium und Alkali, also keine Schwefelwasserstoff- bzw. Cysteinreaktionen.

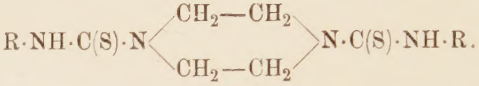
Die Beobachtung, daß die Antipyrese unter Umständen von einer besonders reaktionsfähigen Schwefelgruppe abhängen kann, gilt zunächst nur für die Derivate des Guanylthioharnstoffes. Ob auch fest gebundener Schwefel in gleicher Weise wirken kann, wissen wir nicht.

Wir haben nun in bestimmten schwefelhaltigen Piperazinderivaten eine Körperklasse gefunden, welche alle oben genannten Reaktionen nicht gibt, den Schwefel also in nicht leicht abspaltbarer Form enthält, welche aber das Fieber von Kaninchen senkt, und bei der wir annehmen müssen, daß diejenige Gruppe, die den fest gebundenen Schwefel enthält, maßgebend für die antipyretische Wirkung ist. Die Erfahrungen, die wir mit den neuen Piperazinabkömmlingen gesammelt haben, und die

1) Hesse und Taubmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1929, Bd. 146, S. 113.

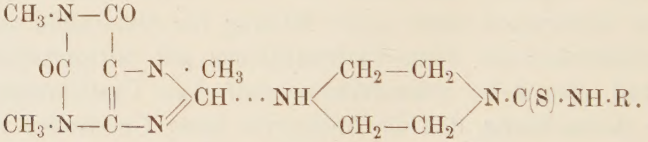
einen Beitrag zur Pharmakologie S-haltiger Verbindungen darstellen sollen, werden nachstehend kurz mitgeteilt.

Nach Rosenthaler[1]) setzen sich Senföle mit Piperazin in der Weise um, daß immer zwei Moleküle Senföl mit einem Molekül Piperazin reagieren und N · N′-Di-(monoalkylthiokarbaminyl)-piperazine (I) entstehen.

I 

In diesen Substanzen ist der Schwefel fest gebunden, da die Stoffe weder mit Nitroprussidnatrium und Alkali noch mit Bleiazetat und Kalilauge Schwefelreaktionen geben. Prüft man ihre Wirkung[2]) am fiebernden Kaninchen[3]), so findet man bis zu einer Dosis von 0,4 g/kg per os keine Beeinflussung der Körperwärme.

Läßt man nun nach dem Verfahren von Slotta und Jacobi[4]) die Additionsverbindung von Piperazin und Theophyllin mit Senfölen reagieren, so lagert sich nur ein Senföl an den einen Ringstickstoff des Piperazins an, während der andere Stickstoff mit dem Theophyllin in Verbindung bleibt. Die entstehenden Stoffe (II) sind Additionsverbindungen des Theophyllin und des N-Monoalkylthiokarbaminylpiperazin. Sie spalten beim Kochen mit Lauge und Bleiazetat keinen Schwefel ab.

II 

Diese Gruppe senkt nun im Gegensatz zu den vorher erwähnten Stoffen die Fiebertemperatur beträchtlich. Und zwar ergab die systematische Untersuchung der Homologen — s. Tabelle 1 —, daß nur die

1) Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 165, S. 111.

2) Wir haben das Methyl-, Äthyl-, Allyl-, Phenyl- und Paraäthoxyphenylderivat geprüft.

3) Das Fieber wurde stets mit Heuinfus erzeugt, s. Hesse und Taubmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 136, S. 239.

4) Die chemischen Untersuchungen führten die Herren Priv.-Doz. Dr. Slotta und Dr. Jacobi durch, die die Ergebnisse in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1930 publizieren werden. Wir haben genannten Herren auch an dieser Stelle für ihre Hilfe bestens zu danken.

Tabelle 1.

Versuche mit den Additionsverbindungen des Theophyllin und N-Monoalkylthiokarbaminylpiperazin.

Kaninchen, Gewicht in kg	Präparat R = Alkyl	Normaltier oder Fiebertier	Dosis in g/kg	Maximale Temperaturdifferenz gegenüber dem Normalwert in ° C
1,500	R = Methyl	Normaltier	0,1 subkutan	+ 1,3
1,220		»	0,1 »	— 0,5
1,760		»	0,1 »	— 0,3
2,300		»	0,15 »	— 2,1
1,600		»	0,2 »	Dosis letalis
1,220		»	0,2 »	» »
1,100		Fiebertier	0,05 »	— 0,2
1,600		»	0,1 »	— 2,3
1,500		»	0,1 »	— 2,2
1,100		»	0,1 »	— 3,2
1,760		»	0,1 »	— 2,5
1,600		»	0,1 »	— 3,3
1,600		»	0,2 »	Dosis letalis
2,700	R = Äthyl	Normaltier	0,1 subkutan	+ 1,4
1,300		»	0,15 »	— 4,1
1,220		»	0,2 »	— 3,7
2,200		Fiebertier	0,05 »	— 0,7
2,500		»	0,1 »	— 1,9
2,600		»	0,1 »	— 1,4
2,700		»	0,1 »	— 1,3
2,600		»	0,1 »	— 2,6
1,500	R = n-Propyl	Normaltier	0,05 subkutan	— 0,1
1,500		»	0,1 »	— 1,4
1,600		Fiebertier	0,05 »	+ 0,4
1,500		»	0,05 »	+ 0,7
1,300	R = n-Butyl	Normaltier	0,05 subkutan	— 0,1
1,300		»	0,1 »	— 0,9
1,300		Fiebertier	0,05 »	+ 0,4
1,400		»	0,05 »	— 0,5
1,600	R = Allyl	Normaltier	0,1 subkutan	— 0,5
1,180		»	0,2 »	— 1,5
1,600		Fiebertier	0,1 »	+ 0,1
1,560	R = Phenyl	Normaltier	0,1 oral	— 0,5
1,560		»	0,2 »	— 1,0
1,250		»	0,3 »	Dosis letalis
1,220		Fiebertier	0,1 »	— 0,3
1,280	R = Paraäthoxy-phenyl	Normaltier	0,1 oral	— 0,3
1,250		»	0,2 »	— 0,5
2,060		»	0,3 »	Dosis letalis
1,970		Fiebertier	0,1 »	— 0,7

Methyl- und Äthylderivate als echte Antipyretika anzusprechen sind. Die N-Propyl-, n-Butyl-, Allyl-, Phenyl- und p-Äthoxyphenylverbindungen lassen in den Mengen, in denen sie die Körperwärme normaler Kaninchen nicht beeinflussen, auch das Fieber unverändert. Injiziert man dagegen vom Methylderivat 0,1 g/kg subkutan, so nimmt die Temperatur fiebernder Kaninchen im Durchschnitt um 2,7° C ab, während die gleiche Dosis bei normalen Tieren keine Änderung der Körperwärme zur Folge hat (s. Versuch 1 und 2). Das Verhältnis der Dosis antipyretica zur Dosis letalis ist für die Methylverbindung 1:2.

Im einzelnen verläuft die Antipyrese etwa folgendermaßen. Schon 1 Stunde nach der Zufuhr der Methylverbindung ist das Fieber abgeklungen und nach weiteren 2—3 Stunden sind subnormale Werte

Versuch 1.

Kaninchen, 1,760 kg Gewicht.

Zeit	Temperatur in ° C	Bemerkungen
8h 45′	**39,0**	—
9h 00′	—	0,1 g/kg Additionsverbindnng des Theophyllin und N-Monomethylthiokarbaminylpiperazin subkutan.
9h 45′	38,7	—
10h 50′	**38,7**	Maximale Temperaturdifferenz — 0,3° C.
11h 45′	39,2	—
14h 10′	39,2	—
15h 40′	39,4	—

Versuch 2.

Kaninchen, 1,600 kg Gewicht.

Zeit	Temperatur in ° C	Bemerkungen
7h 10′	**38,9**	2mal je 5 ccm Heuinfus/kg subkutan.
15h 40′	**40,9**	0,1 g/kg Additionsverbindung des Theophyllin und N-Monomethylkarbaminylpiperazin subkutan.
16h 30′	40,3	—
17h 10′	39,9	—
18h 10′	39,7	—
18h 30′	39,6	—
19h 20′	39,4	—
20h 10′	39,1	—
21h 40′	**38,6**	Maximale Temperaturdifferenz — 2,3° C.
Am nächsten Tage		
9h 00′	**40,5**	—

erreicht. Die Untertemperaturen dauern 6—8 Stunden, dann steigt die Körperwärme erneut an. Vielfach ist erst am nächsten Tage wieder Fieber festzustellen. Die Äthylverbindung wirkt im Prinzip gleichartig, nur etwas schwächer. Vergleichen wir die antipyretische Wirkung dieser Stoffe hinsichtlich ihrer Stärke und Verlaufsform mit der des Pyramidons — 0,1 g/kg subkutan —, so finden wir eine weitgehende Übereinstimmung.

Um einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, welche chemische Gruppierung im Molekül richtunggebend für die pharmakologische Wirkung ist, haben wir die Additionsverbindung von Piperazin und Theophyllin untersucht. Dieses Präparat führt in einer Dosis von 0,2 g/kg subkutan zum Tode der Tiere, während die Hälfte der Dosis weder am normalen noch am fiebernden Kaninchen die Körpertemperatur senkt. Aus dieser Feststellung dürfen wir den Schluß ziehen, daß die Gruppierung — (C:S) · NH · CH_3 —, in der der Schwefel in fester Form vorhanden ist, für die Antipyrese verantwortlich sein muß.

Zusammen mit der früheren Beobachtung an den Guanylthioharnstoffen ergibt sich nunmehr die Tatsache, daß Schwefel in verschiedener Bindungsform dem Grundmolekül eine bestimmte biologische Wirkung zuweisen kann; und zwar in unseren beiden Fällen eine antipyretische.

Da wir beabsichtigten, die Methylverbindung am Menschen anzuwenden, war es notwendig, auch die übrigen pharmakologischen Eigen-

Versuch 3.
Kaninchen, 1,200 kg Gewicht.

Zeit	Temperatur in ° C	Bemerkungen
15h 45′	39,6	0,2 g/kg Additionsverbindung des Theophyllin und N-Monomethylthiokarbaminylpiperazin subkutan.
16h 10′	39,4	—
16h 45	38,5	—
17h 45′	37,5	Vereinzelte Streckkrämpfe klonischer Art, vor allem der hinteren Extremitäten. Anschließend bleibt das Tier auf der Seite liegen und kann sich nicht mehr aufrichten. Druck auf die Zehen ergibt Schmerzreaktionen: Schreien und Abwehrbewegungen. Nach einer Ruhepause erneute Krampfstöße. Tier richtet sich spontan wieder auf.
18h 00′	—	Opisthotonus, Trismus; erneute Krampfanfälle.
18h 10′	37,8	—
18h 20′	—	Normales Verhalten.
Am nächsten Tage		
10h 00′	38,7	Tier überlebt.

schaften des Präparates festzulegen. Vergiftet man Kaninchen mi dieser Substanz (s. Versuch 3), so zeigt sich zunächst das Bild eine Parese. Die Tiere liegen auf der Seite, versuchen sich aufzurichten ohne daß es ihnen gelingt. Dabei sind sie voll schmerzempfindlich Diese Lähmungserscheinungen werden durch längere Zeit anhaltend tonisch-klonische Krämpfe oder durch Trismus und Opisthotonus perio disch unterbrochen.

Herz- und Gefäßschädigungen sahen wir an Kaninchen nach intra venösen Injektionen 1%iger Lösungen nicht. Eine längere Zufuhr des Präparates in Dosen von 0,05—0.1 g/kg subkutan wird vom Kaninchen reaktionslos vertragen.

Da die untersuchten Piperazinderivate Additionsverbindungen des Theophyllin darstellen, war auch eine diuretische Wirkung der Stoffe zu erwarten. Tabelle 2 bestätigt dieses für die Methylverbindung. Wir

Tabelle 2.
Diureseversuche.

Kaninchen, Gewicht in kg	Präparat	Dosis g/kg subkutan gelöst in 10 ccm H_2O	Harnmenge in ccm				
			Vorperiode	Versuchsperiode			Gesamtm der 3 stün Versuch
			1. Stde.	1. Stde.	2. Stde.	3. Stde.	
2,600	Additionsverbindung von Theophyllin und N-Monomethylthiokarbaminylpiperazin	0,1	0	18,0	7,5	4,0	29,
1,500		0,1	11,0	29,0	4,5	3,0	36,
2,100		0,1	0,2	38,0	7,0	6,5	51,
2,600		0,1	2,8	30,5	11,0	19,5	61,
1,660		0,1	0	28,0	5,0	1,5	34,
1,940		0,1	7,0	65,5	29,0	24,0	118,
1,760		0,1	1,5	40,1	7,0	7,5	54,
2,100	Additionsverbindung von Theophyllin und Piperazin	0,1	1,5	13,5	5,4	1,7	20,
2,700		0,1	0	41,0	14,0	5,0	60,
1,320		0,1	0	21,5	3,5	3,0	28,
1,500	0,9% Kochsalz	10 ccm/kg	1,5	2,5	0	0	2,
2,600	0,9 » »	10 »	3,5	1,5	0	0	1,

haben außerdem noch die Additionsverbindung von Theophyllin und Piperazin an wasserreichen Kaninchen geprüft. Nach beiden Präparaten ist die Größe der Diurese etwa gleich. Dies beweist, daß die Purinkomponente auch in der Schwefelverbindung wirksam ist. Die Diurese führt zu einer Vermehrung der Kochsalz- und Stickstoffausscheidung. Die Wasserbestimmungen im Blute (Tabelle 3) weisen darauf hin, daß

Tabelle 3.
Diureseversuch.
Kaninchen, 1,760 kg Gewicht.

Zeit	Harnmenge in ccm	Cl in g	N in g	Wassergehalt des Blutes in %
14^h 20′	—	—	—	80,9
15^h 20′	1,5	0,01	0,01	80,8
	0.1 g/kg subkutan Additionsverbindung des Theophyllin und N-Monomethylthiokarbaminylpiperazin, in 10 ccm H_2O gelöst			
15^h 50′	—	—	—	80,6
16^h 20′	40,1	0,12	0,06	80,3
16^h 50′	—	—	—	84,2
17^h 20′	7,0	0,03	0,02	81,4
17^h 50′	—	—	—	81,6
18^h 20′	7,5	0,02	0,04	81,1

die starke Harnausscheidung in der ersten Stunde nicht mit einer Hydrämie einhergeht, daß die Diurese offenbar renalen Ursprunges ist. Im Anschluß an den harntreibenden Effekt tritt eine vorübergehende Hydrämie auf, ohne daß es zu einer zweiten vermehrten Wasserausscheidung kommt.

An der Maus ruft das Präparat keinen analgetischen Zustand hervor.

Am Menschen dagegen linderten 0,1 g — mehrmals des Tages gegeben — in einigen Fällen sicher Kopfschmerzen verschiedener Ätiologie. Doch da wir gelegentlich Nebenwirkungen, z. B. Brechreiz, Unwohlsein, ja in einem Falle einen leichten Kollaps sahen, haben wir von einer weiteren Verwendung des Präparates in der Klinik Abstand genommen.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danke ich auch an dieser Stelle ganz ergebenst für ihre weitgehende Unterstützung.

Zusammenfassung.

1. In der Additionsverbindung von Theophyllin und N-Monomethylthiokarbaminylpiperazin wurde eine Substanz gefunden, die als ein echtes Antipyretikum anzusprechen ist.

2. Für die antipyretische Wirkung ist der in der Gruppierung $-C(S)\cdot NH\cdot CH_3$ — fest gebundene Schwefel verantwortlich zu machen.

3. Am Menschen bewirkt das Präparat leichte Analgesie. Eine klinische Verwendung kommt wegen störender Nebenwirkungen nicht in Frage.

Für die Überlassung des Themas und für die zahlreichen Anregungen sage ich Herrn Prof. Dr. Hesse meinen herzlichsten Dank

Literatur.

Neben den Lehrbüchern von Mayer-Gottlieb, Poullsson, Abderhalden:

Hesse und Taubmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928. 136. 239.

» » » » » » » » » 1929. 146. 113.

» » » » » » » » » 1923. 98. 238.

Rosenthaler: Chem. Zentralblatt. 1927. I. 2898.

» Arch. f. Pharm. u. Bericht der Deutsch. pharm. Gesellsch. 165. 111.

Girndt: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1929. 140. 91.

Becher, Janssen: » » » » » » 1923. 98. 148.

Jannschmidt: » » » » » » 1914. 75. 10.

Schnapel: » » » » » » 1928. 127. 236.

Gessler: » » » » » » 1923. 98. 257.

Ilsü, Walbaum: » » » » » » 1923. 98. 12.

Stuber, Nathansohn: » » » » » » 1923. 98. 216.

Arnold Durig: Die Ermüdung. 1916.

LEBENSLAUF.

Ich, Walter Loch, bin geboren am 26. Mai 1906 zu Königshütte O.-S. als Sohn des Kaufmanns Eduard Loch und seiner Ehefrau Helene, katholischer Religion, preußischer Staatsangehörigkeit. Die Reifeprüfung bestand ich Ostern 1926 an der Oberrealschule zu Beuthen, O.-S. Darauf studierte ich zunächst ein Semester lang Philosophie, Mathemathik und Naturwissenschaften. Wintersemester 1926/27 wandte ich mich der Medizin und Zahnmedizin zu und studierte in Hamburg, Greifswald, Wien, Innsbruck, Frankfurt a. M. und Breslau. Mein ärztliches Vorexamen habe ich in Greifswald, mein zahnärztliches Vorexamen in Hamburg bestanden.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig